

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĒS IŠVADOS**

## Mokslinės išvados

Dėl iš dalies sutampančių plitimo būdų hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) koinfekcija nėra retas reiškinys. Žinoma, kad HCV infekcija slopina HBV replikaciją abiem šiais virusais užsikrėtusių pacientų organizme. Virologiniai ir imunologiniai HBV ir HCV koinfekcijos aspektai nėra visiškai ištirti. Nors esant dvigubai infekcijai, paprastai kepenų liga yra aktyvesnė ir sparčiau progresuoja, dažnai, esant gretutinei HCV infekcijai, HBV replikacija slopinama. Europos kepenų tyrimų asociacijos (angl. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) rekomendacijose dėl hepatito C gydymo užsimenama apie galimą HBV reaktyvacijos riziką gydant arba išgydžius HCV infekciją.

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (TVAV) veikia hepatito C viruso specifinius nestruktūrinius baltymus. Dėl to sutrinkdama viruso replikacija ir infekcijos progresavimas. Atsižvelgiant į stipresnę poveikį HCV ir nepakankamą poveikį HBV, taikant naujesnius gydymo vaistus nuo HCV režimus, HBV reaktyvacijos rizika gali būti didesnė, palyginti su anksčiau patvirtintais vaistais nuo HCV, kurių veiklioji medžiaga yra interferonas.

Literatūroje aprašytuose atvejuose (*Balagopal et al.*, 2015; *Collins et al.*, 2015; *Ende et al.*, 2015) aprašytas HBV virusinio krūvio padidėjimas po sparčiai sumažėjusio HCV virusinio krūvio, nustatyto pacientams, kurie buvo gydomi tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais (TVAV) be interferono; daugiau atvejų buvo nustatyta *EudraVigilance* duomenų bazėje. Kai kuriais iš nustatytų su TVAV susijusių atvejų pacientai patyrė rimtas pasekmes, t. y. pasunkėjo kepenų būklė, taip pat bent vienu atveju pacientui teko persodinti kepenis.

Šiuo metu HBV replikacija pradėjus gydymą TVAV nuo HCV infekcijos nėra aprašyta šiuo metu įregistruotų preparatų informaciniuose dokumentuose, todėl, atsižvelgiant aprašytų reiškinų rimtumą, būtinybę imtis intervencinių priemonių dėl HBV replikacijos ir biologinę replikacijos galimybę, nuspręsta, kad reikia atlikti išsamesnį tyrimą. Pradėti šią kreipimosi procedūrą paskatino Europos Komisija, siekdama, kad būtų galima išsamiau ištirti hepatito B viruso replikacijos pradėjus gydymą TVAV riziką ir rekomenduoti atitinkamas priemones šiai rizikai sumažinti.

Pradėjus šią peržiūros procedūrą, įvertinus 2014 m. spalio mėn.–2015 m. gruodžio mėn. (*Reig et al.* 2016) keturių universitetinių Ispanijos ligoninių hepatologijos skyriuose atlikto tyrimo su lėtiniais hepatitu C sergančiais pacientais, kuriems praeityje buvo diagnozuota hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kurie buvo gydomi TVAV, nustatyta, kad HCK atsinaujino gerokai anksčiau, nei tikėtasi.

Nuspręsta, kad, be hepatito B viruso reaktyvacijos, taip pat reikėtų išsamiau ištirti hepatoceliulinės karcinomos riziką ir apsvarstyti atitinkamas priemones, kuriomis būtų galima užtikrinti optimaliai saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą. Dėl šių priežasčių 2016 m. balandžio mėn. Europos Komisija išplėtė procedūros taikymo sritį, kad būtų galima apsvarstyti ir kitus duomenis ir įvertinti hepatoceliulinės karcinomos riziką bei jos poveikį TVAV naudos ir rizikos santykiui gydant lėtinį hepatitą C.

Kadangi abu su pradėta procedūra susiję prašymai buvo pateikti įvertinus duomenis, kurie buvo surinkti vykdant farmakologinio budrumo veiklą, Komisija paprašė, kad nuomonę, remdamasis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendacija, priimtų Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

### PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Atlikdamas savo vertinimą, PRAC apsvarstė visus registruotojų pateiktus duomenis, taip pat mokslinių konsultacijų grupės pateiktą literatūrą ir papildomą informaciją, susijusią su hepatito B reaktyvacijos rizika ir su hepatoceliulinės karcinomos bei jos atsinaujinimo atvejais.

### **Hepatitis B viruso reaktyvacija**

Kalbant apie hepatitis B reaktyvacijos riziką, kadangi lėtinė hepatitis B infekcija (HbsAg+) paprastai buvo laikoma pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijumi, o kuriant TVAV, nebuvo privaloma rinkti duomenų, susijusių su HBV serologija ir DNR, atliktuose klinikiniuose tyrimuose informacijos apie hepatitis B reaktyvaciją nėra daug. Todėl dauguma duomenų apie HBV reaktyvaciją vartojant TVAV buvo surinkti po to, kai vaistiniai preparatai buvo pateikti rinkai.

Turimi duomenys patvirtina, kad HBV replikacijos reaktyvacija gali pasireikšti pacientams, kurie koinfektuoti HBV ir HCV, kai jiems diagnozuota lėtinė aktyvi HCV infekcija gydoma bet kokios formos veiksmingais vaistais. Tokia reaktyvacija gali pasireikšti daugiausia tiems pacientams, kurių organizme randama HBsAg ir nustatoma kokio nors lygio aktyvi HBV replikacija (vertinant pagal išmatuojamus HBV DNR kiekius), tačiau ji taip pat gali pasireikšti tiems pacientams, kurių organizme HBsAg nerandama, bet randamas hepatitis B šerdinis antikūnas, kurio nedidelė procentinė dalis taip pat gali susidaryti esant įvairaus lygio aktyviai HBV replikacijai.

Nors literatūroje aprašyta keletas sunkių ar net mirtinų HBV reaktyvacijos atvejų, iš turimų duomenų matyti, kad HBV replikacijos reaktyvacija daugiausia gali būti lengvos formos ir neturėti klinikinių pasekmių. Iš turimų duomenų nepavyko nustatyti lėtinės HCV infekcijos charakteristikų, kaip antai HCV genotipo, virusinio krūvio ir histopatologinės stadijos, poveikio HBV reaktyvacijos pasireiškimo rizikai. Tačiau galima daryti prielaidą, kad pasireiškus HBV reaktyvacijai, pacientams, kurių kepenų liga yra labiau pažengusios stadijos, kyla didesnė sunkių klinikinių komplikacijų rizika. Dažniausiai reaktyvacija pasireiškė netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas, ir tai, kaip šis procesas prasidėjo, leidžia manyti, kad tai susiję su staigiai sumažėjusiu HCV virusiniu krūviu, t. y. būdinga virusinio krūvio dinamika vartojant TVAV.

Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, jog HBV reaktyvacijos rizika HBV ir HCV koinfektuotus pacientus gydant TVAV yra įrodyta, todėl HBV reaktyvacija koinfektuotų pacientų organizme turėtų būti vertinama kaip svarbi nustatyta rizika, kurią reikėtų atidžiai stebėti, taikant įprastines rizikos mažinimo priemones.

Siekiant sumažinti HBV reaktyvacijos riziką, PRAC rekomendavo, prieš pradedant gydymą TVAV, visus pacientus tikrinti dėl HBV infekcijos, o nustačius HBV ir HCV koinfekciją – stebėti pacientus ir kontroliuoti jų būklę vadovaujantis šiuo metu patvirtintomis klinikinėmis gairėmis. Preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti atsižvelgta į šias rekomendacijas ir pateikta sveikatos priežiūros specialistams skirta informacija apie šią riziką. Be to, pacientus reikėtų informuoti apie tai, kad, jeigu jie kada nors buvo užsikrėtę HBV, jie turėtų kreiptis į savo gydytoją, nes jų būklę būtina atidžiai stebėti.

### **Hepatoceliulinė karcinoma**

Kalbant apie HCK gydymo TVAV peržiūrą, registruotojų buvo paprašyta išsamiai peržiūrėti visus turimus klinikinių ir stebėjimo tyrimų, taip pat spontaninių pranešimų ir publikuotų straipsnių duomenis apie HCK, kuri po gydymo TVAV buvo diagnozuota lėtinio hepatito C sergantiems pacientams.

Iš *Reig et al.* (2016) tyrimo rezultatų nustatyta HCK atsinaujinimo vartojant TVAV požymių; panašūs rezultatai buvo gauti atlikus *Conti et al.* (2016) tyrimą. Kiti publikuoti didesnių kohortų tyrimo duomenys šių išvadų nepatvirtino (*Pol et al.*, 2016). Tačiau šios kohortos nebuvo sudarytos taip, kad būtų galima įvertinti HCK atsinaujinimą (kaip, pvz., ANRS CO22 HEPATHER kohortos atveju) arba į jas buvo įtraukta pernelyg mažai pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota HCK ir nustatytas visiškas atsakas į radiologinį gydymą ir kurie vėliau buvo gydomi TVAV (kaip, pvz., ANRS CO12 CirVir kohortos atveju).

Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, kad yra pagrindas atlikti išsamesnius tyrimus siekiant išsamiau ištirti su TVAV siejamos HCK atsinaujinimo rizikos charakteristikas, kad būtų galima pašalinti likusius neaiškumus dėl šios galimos rizikos ir padaryti išvadas dėl poreikio pateikti papildomas rekomendacijas dėl klinikinio gydymo. Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, PRAC laikėsi nuomonės, kad registruotojai turėtų, remdamiesi suderintu protokolu, kuriame turėtų būti išdėstyti su atrankos laiku ir metodu susiję pacientų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo kriterijai, naudodami griežtai apibrėžtos pacientų kohortos tyrimo duomenis, atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą ir pateikti jo rezultatus. Šio tyrimo protokolas turi būti pateiktas PRAC iki 2017 m. birželio 15 d., o galutiniai tyrimo rezultatai – iki 2019 m. 4-o ketvirčio.

Remiantis *Reig et al.* išvadomis, taip pat sunerimta dėl *de novo* HCK vystymosi TVAV gydomų HCV užsikrėtusių pacientų, kuriems išsivysčiusi cirozė, organizme, kadangi šie pacientai gali sirgti dar nediagnozuota HCK. Įvertinus klinikinį tyrimų duomenis apie atsinaujinusios HCK atvejus, nustatyti HCK taškiniai įverčiai pasiekus nuolatinį virologinį atsaką vartojant vaistus su interferonu buvo didesni, nei vartojant vaistus be interferono, taip pat susluoksniavus duomenis pagal cirozės atvejus. Tačiau pripažinta, kad visiškai atsižvelgti į iškraipančiuosius veiksnius atliekant šį neatsitiktinių imčių duomenų palyginimą, yra sudėtinga. Vis dėlto laikytasi nuomonės, kad registruotojai turėtų išsamiau ištirti TVAV poveikį *de novo* HCK dažniui ir tipui atlikdami perspektyvinį kohortinį tyrimą su TVAV gydytais HCV infekuotais pacientais, kuriems diagnozuota kompensuota cirozė (CPT-A), bet praeityje nediagnozuota HCK. Atliekant šį mokslinį tyrimą, turėtų būti numatyti žinomi HCK rizikos veiksniai ir periodiškai atliekami vaizdiniai tyrimai HCK diagnozuoti, vadovaujantis šiuo metu patvirtintomis Europos klinikinėmis gairėmis (EASL). Galimybės šiuo tikslu naudoti esamus duomenų šaltinius įvertinimas turėtų būti pateiktas įvertinti PRAC iki 2017 m. birželio 15 d. Jeigu esamų duomenų šaltinių negalima naudoti, reikėtų pateikti pasiūlymą dėl numatomų rinkti duomenų.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad „hepatoceliulinės karcinomos išsivystymas“ ir „hepatoceliulinės karcinomos atsinaujinimas“ turėtų būti vertinami kaip svarbūs galimi pavojai. Be to, pacientų, kurie anksčiau sirgo HCK, duomenys turėtų būti vertinami kaip trūkstama informacija, kadangi ši populiacija nebuvo įtraukta į pateiktus klinikinį tyrimus. Atsižvelgiant į tai, bus atnaujinti atitinkamų vaistinių preparatų rizikos valdymo planai.

Taigi, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra TVAV, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų (TVAV), kurie vartojami pagal lėtinio hepatito C gydymo indikaciją;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus duomenis, susijusius hepatito B reaktyvacijos rizika ir su abejonėmis, kurios buvo iškeltos gavus pranešimus apie TVAV vartojusiems pacientams diagnozuotą hepatoceliulinę karcinomą, taip pat ŽIV ir virusinių ligų mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus;
- dėl HBV reaktyvacijos PRAC priėjo prie išvados, kad turimi duomenys patvirtina HBV reaktyvacijos riziką esant HBV ir HCV koinfekcijai ir vartojant TVAV nuo lėtinio hepatito C. PRAC laikėsi nuomonės, kad, prieš pradėdant gydymą TVAV, visus pacientus reikėtų tikrinti dėl hepatito B viruso infekcijos. HBV ir HCV koinfekuotus pacientus reikėtų stebėti tiek gydymo laikotarpiu, tiek užbaigus gydymą, vadovaujantis šiuo metu patvirtintomis klinikinėmis gairėmis. Į preparato informacinius dokumentus bus įtrauktas įspėjimas, kuriuo numatyta informuoti apie hepatito B reaktyvacijos riziką ir atsižvelgti į šias rekomendacijas;

- dėl HCK atsinaujinimo rizikos TVAV vartojantiems pacientams PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia surinkti daugiau duomenų apie gydymo TVAV poveikį HCK atsinaujinimo dažniui. Visi TVAV registruotojai privalo, remdamiesi suderintu protokolu, kuriame turėtų būti nustatyti pacientų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo kriterijai, atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą su griežtai apibrėžta pacientų grupe. Registruotojai skatinami atlikti jungtinį tyrimą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad gydymo TVAV poveikį *de novo* hepatoceliulinės karcinomos dažniui ir tipui reikėtų išsamiau iširti, atliekant perspektyvinį kohortinį tyrimą su HCV infekuotais pacientais, kuriems išsivysčiusi cirozė. Registruotojai skatinami atlikti jungtinį tyrimą;

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikosi nuomonės, kad tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos.

Dėl šios priežasties PRAC rekomenduoja keisti Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax registracijos pažymėjimų sąlygas.

### **CHMP nuomonė ir išsamus CHMP nuomonės ir PRAC rekomendacijos skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP sutiko su visomis PRAC išvadomis ir argumentais, kuriais buvo pagrįsta ši rekomendacija.

Vadovaudamiesi PRAC rekomendacija, siekdami įvertinti su tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais siejamą hepatoceliulinės karcinomos atsinaujinimą, registruotojai turi, remdamiesi suderintu protokolu, kuriame turėtų būti išdėstyti su atrankos laiku ir metodu susiję pacientų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo kriterijai, naudodami griežtai apibrėžtos pacientų kohortos tyrimo duomenis, atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą ir pateikti jo rezultatus.

Išsamiau apsvaustę pasiūlytus galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminus ir atsižvelgdamas į tai, kad protokolą turi būti pateiktas iki 2017 m. birželio 15 d., CHMP laikėsi nuomonės, kad galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminas turėtų būti nukeltas iki 2021 m. 2-o ketvirčio, kad pakaktų laiko susitarti dėl jungtinio protokolo ir surinkti duomenų atsakymams į iškeltą mokslinį klausimą surasti.

Atsižvelgiant į tai, iš dalies pakeista registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos formuluotė.

Be to, tarpiniai rezultatai turėtų būti pateikti PRAC įvertinimui iki 2019 m. 4-o ketvirčio.

RVP turėtų būti atitinkamai atnaujintas per tris mėnesius nuo šios CHMP nuomonės paskelbimo.

### **Bendroji išvada**

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax registracijos pažymėjimų sąlygas.